



Percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali Tumori del polmone

Elenco gruppo di lavoro per definizione PDTA della neoplasia del polmone
 Coordinatore Prof. Luca Voltolini

Gruppo di lavoro	Nominativo	Qualifica professionale
Stadio I - II		
Coordinatore	Piero Paladini	Chirurgo toracico
	Franca Melfi	Chirurgo toracico
	Angiolo Tagliagambe	Radioterapista
	Francesca Mazzoni	Oncologa
	Caterina Colosimo	Radioterapista
	Carmelo Tibaldi	Oncologo
	Alessandra Pascucci	Oncologa
	Daniele Pozzessere	Oncologo
Stadio III		
Coordinatore	Vieri Scotti	Oncologo
	Gianfranco Menconi	Chirurgo toracico
	Sabrina Giusti	Oncologa
	Enrico Tucci	Radioterapista
	Roberto Santini	Radioterapista
	Antonio Chella	Oncologo
	Carlo Milandri	Oncologo
	Fabrizio Bonifazi	Oncologo
	Daniele Pozzessere	Oncologo
Stadio IV		
Coordinatore	Enrico Vasile	Oncologo
	Marco Lucchi	Chirurgo
	Lucio Sebaste	Radioterapista
	Stefano Spagnesi	Radioterapista
	Iacopo Petrini	Oncologo
	Luana Calabrò	Immunoterapista oncologica
	Mauro Iannopollo	Oncologo medico
	Francesca Mazzoni	Oncologa
	Amalia Falzetta	Oncologa
	Simona Pino	
	Flavio Montinaro	Chirurgo toracico
	Editta Baldini	Oncologa
Diagnostica		
Coordinatrice	Katia Ferrari	Pneumologa
	Franco Vannucci	Pneumologo
	Letizia Vannucchi	Radiologa
	Matteo Consalvo	Radiologo
	Nirvana Stanflin	Pneumologa

	Rigoletta Vincenti	Pneumologa
	Vania Rossi	Medico nucleare
	Daniela Tondo	Radiologa
	Antonello Perrella	Pneumologo
	Annalisa Magnolfi	
	Maurizio Bartolucci	Radiologo
	Luca Vaggelli	Medico nucleare
	Laura Carozzi	Pneumologa
	Simona Albano	Pneomologa
	Fabio Falaschi	Radiologo
	Manjola Dona	Medico nucleare
	Anna Maria Grosso	Pneumologa
	Francesca Maria Carozzi	Biologa
	Marco Zappa	Medico epidemiologo
Diagnostica invasiva		
Coordinatrice	Michela Bezzi	Pneumologa interventista
	Nirvana Stanflin	Pneumologa
	Alessandro Torrini	Pneumologo
	Khaled Baalbaki	Radiologo interventista
	Duccio Venezia	Radiologo
	Luca Franci	Radiologo
	Raffaele Scala	Pneumologo
	Massimo Falchini	Radiologo interventista
	Giuseppe Marciano	Broncoscopia diagnostica e interventistica
	Alessandro Ribechini	Chirurgo endoscopista
	Roberto Cioni	Radiologo interventista
	Alessandro Fabbri	Pneumologo
Anatomia patologica		
Coordinatrice	Gabriella Fontanini	Patologa
	Donatella Spina	Patologa
	Cristiana Bellan	Patologa
	Andrea Cavazzana	Patologo
	Camilla Comin	Patologa
	Mauro Biancalani	Patologo
	Valerio Torre	Patologo

1 INTRODUZIONE

Il tumore polmonare rappresenta la prima causa di morte per cancro nei paesi occidentali. L'incidenza varia largamente a seconda dell'area geografica considerata, mentre almeno nei paesi sviluppati si è progressivamente annullata la differenza di incidenza legata al sesso. In Italia si stimano circa 39.900 (M 29.500, F 11.400) nuovi casi di tumore al polmone all'anno; in media, se forte fumatore per tutta la vita, un uomo ogni tre e una donna ogni 4 ha la probabilità di ammalarsi di tumore al polmone nel corso della vita.

1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL POLMONE IN TOSCANA

In Toscana il tumore del polmone è il secondo tumore più frequente tra gli uomini ed il terzo fra le donne. Secondo i dati del Registro Tumori della Regione Toscana nel 2013 sono stati diagnosticati 2811 nuovi casi di tumore del polmone, pari all'11% del totale di tutte le diagnosi tumorali.

Tab1 Tumore del polmone e tutti i tumori (esclusi carcinomi cutanei) per Area Vasta, sesso e fasce di età, Toscana 2013

		REGIONE TOSCANA		AREA VASTA CENTRO		AREA VASTA NORD-OVEST		AREA VASTA SUD-EST	
		Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne
Tutte le età	Tutti i tumori	13,492	11,892	5,511	5,046	4,967	4,253	3,014	2,593
	Polmone	1942	869	821	390	731	304	390	175
00 - 49 anni	Tutti i tumori	976	1,811	410	803	351	627	215	381
	Polmone	46	46	20	30	13	12	13	4
50-69 anni	Tutti i tumori	4,991	4,276	2,079	1,816	1,872	1,539	1,040	921
	Polmone	654	334	281	146	251	104	122	84
70+ anni	Tutti i tumori	7,525	5,805	3,022	2,427	2,744	2,087	1,759	1,291
	Polmone	1242	489	520	214	467	188	255	87

Il tumore del polmone rappresenta il 15% delle nuove diagnosi tumorali negli uomini, ed il 7% nelle donne; gran parte delle nuove diagnosi di tumore del polmone in Toscana riguardano uomini e donne in età 50-69 (11% di tutte le diagnosi tumorali in questa fascia di età) e 70+anni(13% del totale).

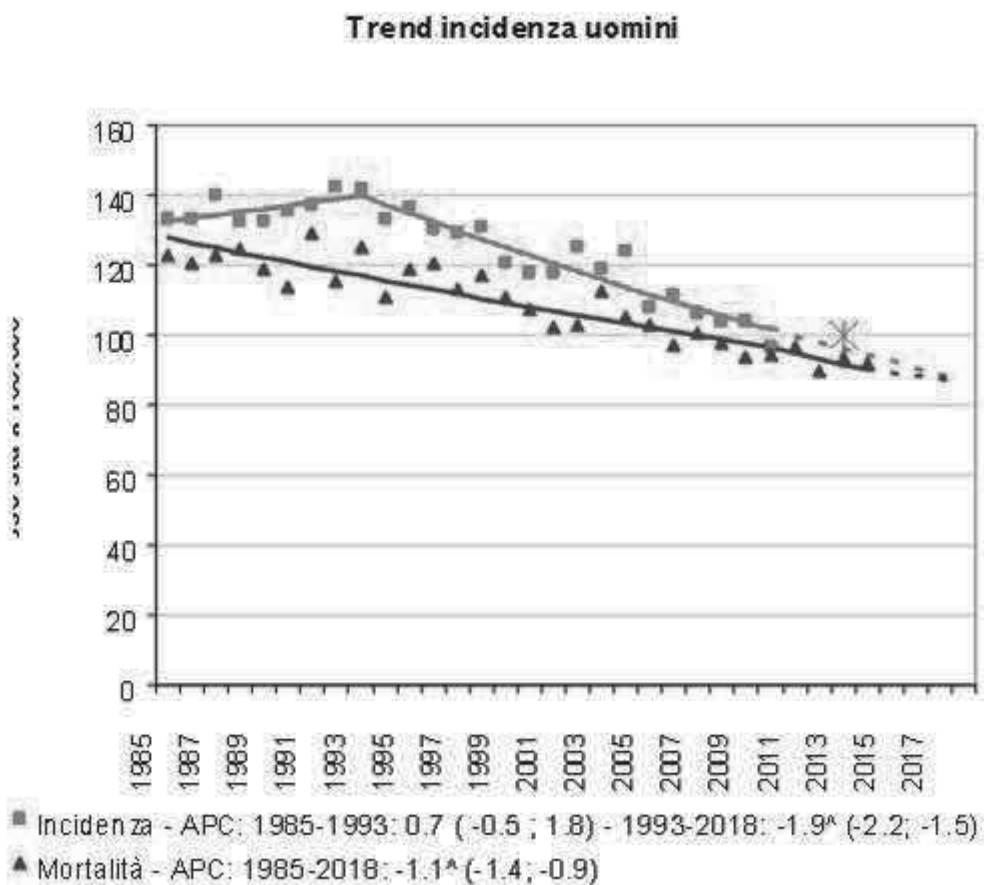
Tab 2 Primi tre tumori per frequenza e fasce di età, Toscana 2013

REGIONE TOSCANA								
Uomini					Donne			
	0-49	50-69	70+	TOT	0-49	50-69	70+	TOT
1°	melanoma (12%)	prostata (22%)	prostata (19%)	prostata (19%)	mammella (38%)	mammella (35%)	mammella (21%)	mammella (28%)
2°	testicolo (10%)	polmone (13%)	polmone (17%)	polmone (15%)	tiroide (16%)	colonretto (11%)	colonretto (17%)	colonretto (12%)
3°	tiroide (10%)	colonretto (12%)	colonretto (14%)	colonretto (13%)	melanoma (10%)	polmone (8%)	polmone (8%)	polmone (7%)
Tutti i tumori	976 (100%)	4.991 (100%)	7.525 (100%)	13.492 (100%)	1.811 (100%)	4.276 (100%)	5.805 (100%)	11.892 (100%)

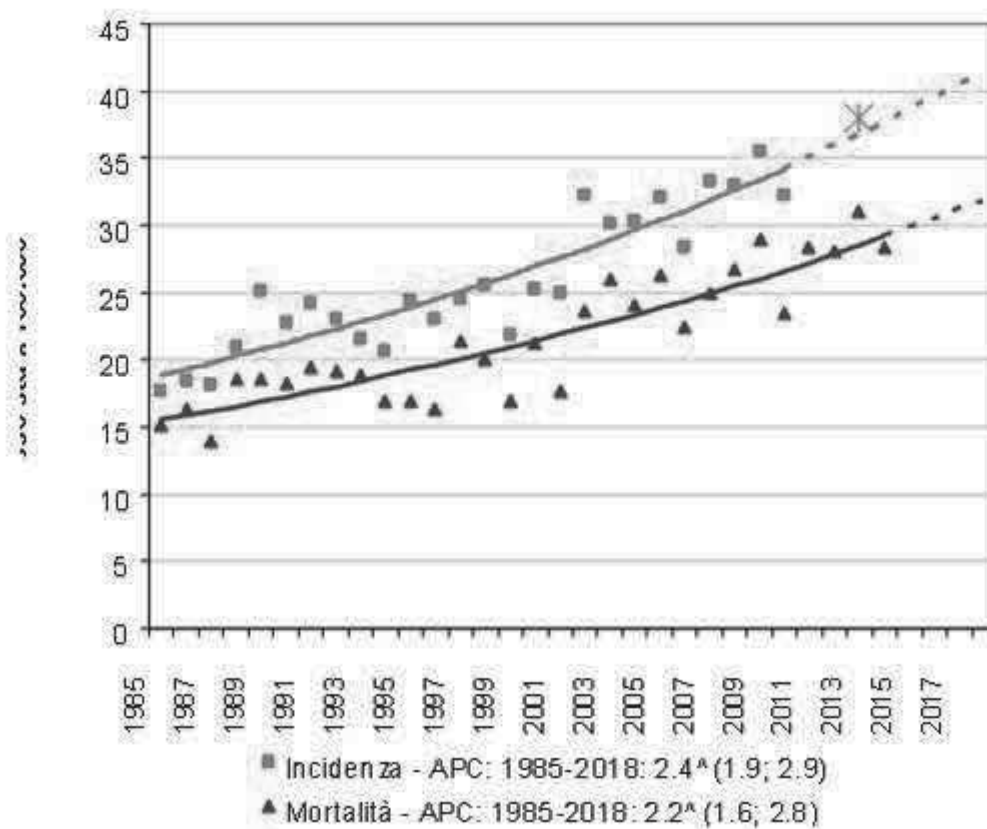
L'incidenza del tumore del polmone ha mostrato in questi anni un diverso comportamento negli uomini, in cui si assiste, fin dagli anni 2000, ad un rapido decremento rispetto alle donne, nelle quali, pur in presenza di tassi inferiori rispetto al sesso maschile, l'andamento appare in continua crescita.

Nel 2014 in Toscana sono stati osservati 2299 decessi per tumore del polmone (dati ISTAT, "I numeri del cancro 2017"), con un trend di mortalità in riduzione fra gli uomini ed in aumento fra le donne.

Fig 1 *Incidenza e mortalità tumore del polmone, Firenze e Prato 1985-2010, 2013. Tassi standardizzati per età (popolazione standard: Europa 2013)*



Trend incidenza donne

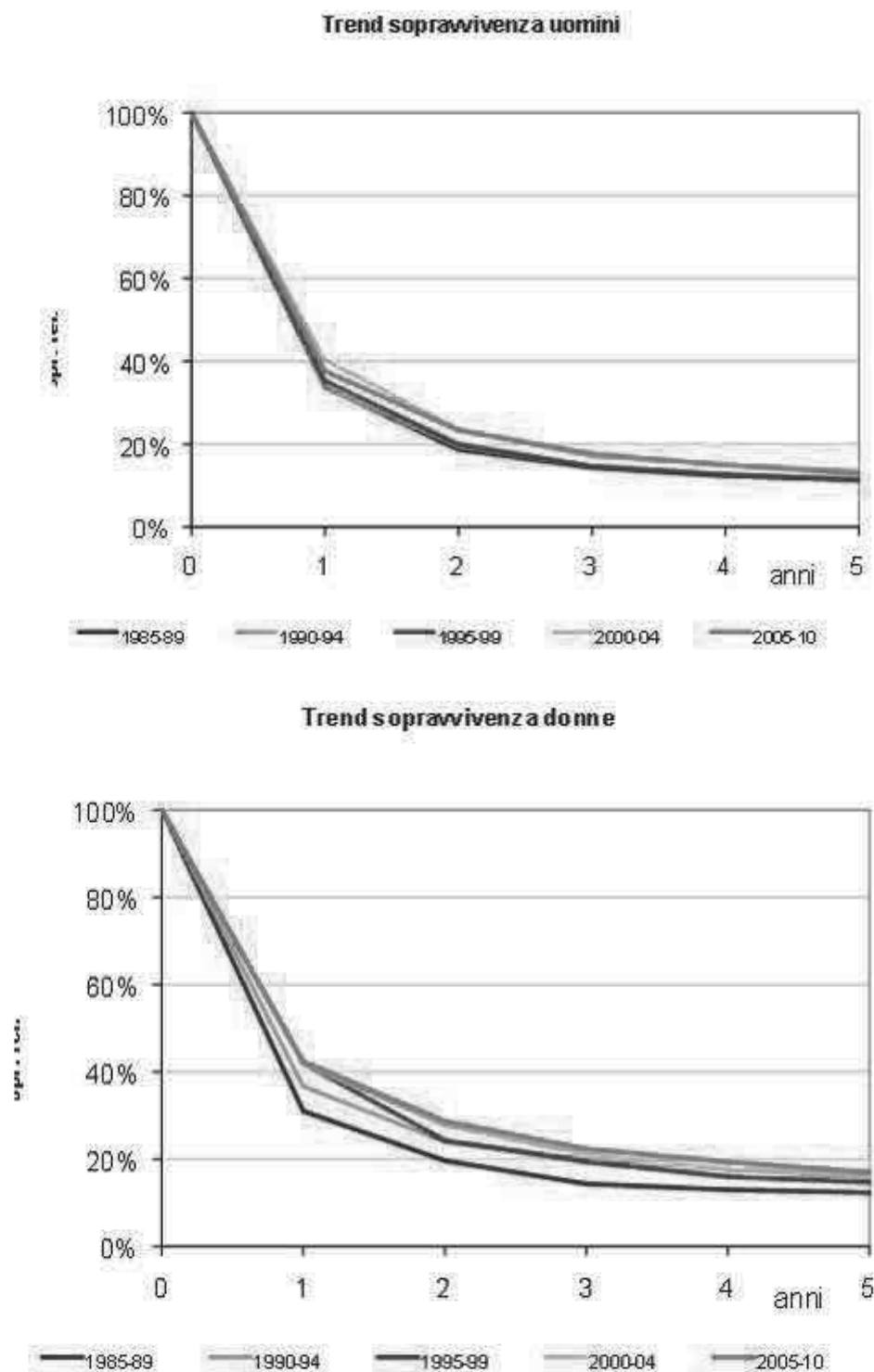


APC: annual percent change

Le stime di incidenza indicano che nel periodo 2018-2020 sono attesi circa 2700 nuovi casi annui di tumore del polmone. Nello stesso periodo, per quanto riguarda la prevalenza, si stima che saranno presenti circa 6800 persone che hanno affrontato, in un momento della loro vita, una diagnosi di tumore del polmone.

La sopravvivenza relativa a 5 anni si attesta attualmente intorno al 16%.

Fig 2 Tumore del polmone, Firenze e Prato 1985-2010. Sopravvivenza relativa dopo 5 anni dalla diagnosi



1.2 SCREENING PER IL TUMORE DEL POLMONE CON TC SPIRALE- STATO DELL'ARTE E INIZIATIVE OPERATIVE

La diagnostica per immagini per tumore del polmone si è trasformata grazie all'introduzione della TAC a bassa dose che diversi studi sperimentali e osservazionali hanno dimostrato strumento efficace nella diagnosi precoce del tumore del polmone. E' quindi opportuno che il PDTA regionale toscano:

1. fornisca una sintesi della situazione attuale sui dati e sulle problematiche aperte recependo le indicazioni che vengono ad esperti Europei con l'obiettivo di migliorare la diagnostica precoce dei noduli e implementando iniziative pilota per valutazione di fattibilità dello screening con studi di Health Technology Assessment (HTA) ad integrazione della attuale pratica diagnostica-clinica.
2. valorizzi il contenuto scientifico e le potenzialità cliniche della peculiare esperienza maturata sul territorio toscano nello studio multicentrico ITALUNG.

A seguito dello studio NLST negli USA (2011) e, più recentemente in Canada e Australia, le raccomandazioni delle principali agenzie governative di quei paesi ne suggeriscono la pratica, a certe condizioni, e lo screening con TC a bassa dose viene rimborsato a soggetti a rischio. Attualmente lo screening per il tumore del polmone a soggetti a rischio non è raccomandato in Europa e in Italia. I trials randomizzati Europei (tra cui ITALUNG realizzato in Regione Toscana), tranne il NELSON, lo studio Olandese-Belga che è quello di maggiori dimensioni di cui si attendono i primi risultati di efficacia, hanno pubblicato i risultati sui benefici-danni, ma la loro potenza statistica è bassa e non sufficiente a modificare il risultato dello studio americano. Recentemente un gruppo di ricercatori dei trials Europei ha proposto di avviare nel 2018-19 una valutazione di tecnologia (HTA) in Europa e attivare studi pilota nazionali e regionali, anche utilizzando in forma sperimentale biomarcatori, volti a valutare fattibilità, costi ed efficienza di un programma di screening per il tumore del polmone, integrato con la cessazione del fumo.

A livello regionale sarà necessario istituire un Gruppo di lavoro multidisciplinare il cui principale obiettivo sia fornire indicazioni tecnico-scientifiche e operative che consentano, di valutare i criteri operativi di un progetto pilota di programma di screening e prevenzione integrato, rivolto in maniera selettiva a soggetti a maggiore rischio di tumore del polmone.

2 SCOPO

Il presente protocollo ha lo scopo di definire le responsabilità e le modalità di gestione della diagnosi e terapia del tumore polmonare al fine di garantire:

- Approccio multidisciplinare
- Formazione Continua degli operatori interessati
- Concentrazione della casistica delle neoplasie polmonari, per ottenere risultati di sempre maggior livello.

3 CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente protocollo è applicato dal personale sanitario che opera nelle strutture che in Toscana si occupano della diagnosi e cura del tumore polmonare:

4 RIFERIMENTI

- ASCO: American Society of Clinical Oncology Guidelines
- ESMO: European Society of Medical Oncology
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology
- ACCP: American College of Chest Physicians
- AIOM: Associazione Italiana Oncologia Medica: linee guida neoplasie polmonari
- AIOT: Associazione italiana Oncologia Toracica: linee guida neoplasie polmonari
- IASLC: International Association for Study in Lung Cancer
- Raccomandazioni N° 14/ 2012 Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici
- Pratiche Sicurezza Paziente HANDOVER - Passaggio di consegne fra equipe medico assistenziali all'interno di un percorso clinico
- Pratiche Sicurezza Paziente Gestione dei chemioterapici antitumorali (CTA)

5 DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

- AAD: Area di Attività Dipartimentale
- CT: Chemioterapia
- DAI: Dipartimento ad Attività Integrata
- EBUS/EUS: Biopsia endoscopica con ultrasuoni endobronchiale/endoesofagea
- GOM: Gruppo Oncologico Multidisciplinare
- PFR: Prove di funzionalità respiratoria
- PT: Piano terapeutico
- RT: Radioterapia
- SOD: Struttura Organizzativa Dipartimentale
- SCLC: small cell lung carcinoma
- NSCLC: non small cell lung carcinoma
- NSCLC NOS: non small cell lung carcinoma not otherwise specified
- PCI: irradiazione profilattica dell'encefalo
- PS: Performance Status
- IMRT: Radioterapia ad intensità modulata
- VMAT: Volumetric modulated arc therapy
- IGRT: Image guided radiotherapy
- CBCT: Cone-beam CT

6 PROTOCOLLO

Il diagramma di flusso di seguito riportato descrive in maniera sintetica e schematica lo svolgimento del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale del malato con sospetta neoplasia polmonare.

Viene proposto un inquadramento finalizzato a produrre:

- Integrazione col territorio;
- Diagnostica e terapia adeguate e in accordo con gli standard internazionali
- Ottimizzazione della organizzazione a carattere multidisciplinare;
- Identificazione degli standard di qualità
- Follow up adeguato

6.1 MODALITA' DI ACCESSO DEL PAZIENTE

Accesso alla fase diagnostica si differenzia per:

- Pazienti esterni

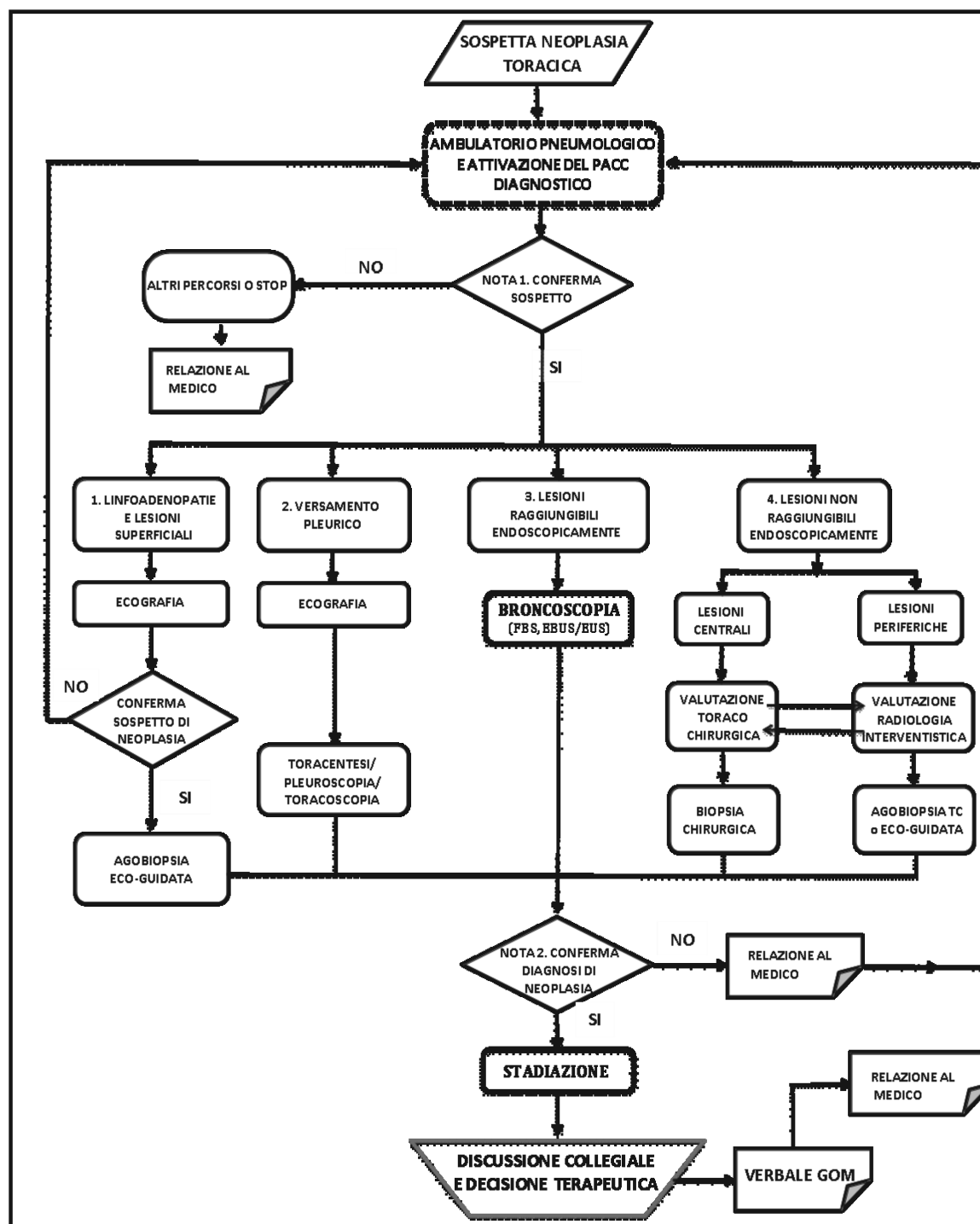
per la presa in carico si fa riferimento a percorsi ambulatoriali coordinati complessi (PACC) presenti nelle varie aziende

- Pazienti ricoverati mediante richiesta alle strutture pneumologiche delle aziende preposte allo staging secondo gli standard internazionali.

6.2 ACCERTAMENTO DIAGNOSTICO

Il paziente è valutato in base alla presentazione della malattia e del performance status e sulla base dei quali si individuano 4 possibili percorsi diagnostici che sono descritti nella flow chart di seguito riportata:

6.2.1: Flow chart della fase diagnostica in carico allo specialista Pneumologo GOM



Primo Snodo Decisionale

Nota 1 (Flow chart: conferma sospetto): Diagnostica per immagini di primo livello

- **TC Torace** (indispensabile per una corretta esecuzione della broncoscopia) e staging con secondo approfondimento con
- **TC Addome e Cranio**

In base alla presentazione di malattia sono individuati 4 percorsi diagnostici diversi:

1. **Agoaspirazione percutanea (Flow chart: Adenopatie, lesioni superficiali)**
 - agoaspirato polmonare percutaneo (sotto guida TC o Ecografica a seconda dei casi) in caso di lesioni superficiali o dei tessuti molli.
2. **Toracentesi (flow chart: versamento pleurico)**
 - procedura che permette in caso di versamento pleurico citopositivo sia la diagnosi che la stadiazione
3. **Broncoscopia (flow chart: lesioni raggiungibili endoscopicamente)**
 - biopsie di T: esame cito-istologico (con l'ausilio della radioscopia biplanare per i prelievi sulle lesioni polmonari periferiche)
 - biopsie di N: agoaspirazione transtracheale e transbronchiale dei linfonodi ilari o mediastinici sospetti alla TC (EBUS/EUS)
 - giudizio endoscopico di operabilità
 - valutazione per eventuali trattamenti ancillari
4. **Agoaspirato polmonare transparietale (flow chart: lesioni non raggiungibili endoscopicamente)** sotto guida TC o radioscopica o ecografica:
 - lesioni periferiche, non raggiungibili in corso di broncoscopia
 - lesioni che interessano la parete toracica
 -

Secondo Snodo Decisionale

Nota 2. La conferma diagnostica di neoplasia è isto-citopatologica

- su materiale biotico e/o citologico,
- nel caso in cui la conferma diagnostica istocitopatologica non sia dirimente, in seguito a discussione collegiale si può optare per un intervento chirurgico diagnostico e/o risolutivo (evenienza meno frequente)

La valutazione patologica può essere eseguita su:

- campione preoperatorio citologico e/o biotico
- campione chirurgico
- materiale ottenuto per lo studio molecolare di campioni in cui sia già nota la diagnosi di NSCLC

In piccole biopsie e campioni citologici prelevati per una prima diagnosi è necessario

- conservare correttamente il materiale. I campioni devono essere immediatamente posti in fissazione e fissati per un periodo di tempo appropriato (circa 24 ore).
- formulare una diagnosi applicando i criteri della classificazione WHO 2015. Deve essere esplicitato se la diagnosi è posta sulla base della sola morfologia o utilizzando tecniche ancillari, istochimiche e immunoistochimiche.
- preferire i termini “NSCC con possibilità adenocarcinoma” e “NSCC con possibilità carcinoma a cellule squamose”. Tuttavia in caso di carcinomi poco differenziati in cui non sia possibile formulare una diagnosi più precisa né sulla base della morfologia né tramite l’uso di colorazioni aggiuntive è adeguata una diagnosi di “carcinoma non a piccole cellule (NSCC)” o “carcinoma non a piccole cellule, non ulteriormente classificabile (NSCC-NOS)”.
- classificare i NSCC-NOS tramite l’applicazione di un pannello immunoistochimico composto da un marcatore di adenocarcinoma (TTF-1, napsina A) e un marcatore di carcinoma squamoso (p40, p63). In caso di co-espressione di p63 e TTF-1 favorire la diagnosi di adenocarcinoma.
- utilizzare l’immunoistochimica per confermare la differenziazione neuroendocrina laddove ci siano aspetti morfologici suggestivi (cromatina granulare, molding nucleare e palizzata periferica).

Gestione del materiale biologico per le analisi molecolari/immunoistochimiche (PD-L1):

- nelle piccole biopsie e nei campioni citologici conservare il tessuto per gli studi molecolari/immunoistochimici (PD-L1), soprattutto se si tratta di pazienti in stadio avanzato, minimizzando lo studio immunoistochimico per la diagnosi e il taglio di sezioni dei blocchetti paraffinati
- nell’allestimento del materiale citologico da agoaspirati strisciare meno vetrini possibili fermandosi al primo adeguato e raccomandare di allestire sempre il citoincluso
- se ci sono uno o più vetrini citologici strisciati per la “rapid on-site evaluation” (ROSE) usare eventualmente quelli per le analisi molecolari per avere più materiale per la valutazione di PD-L1

Nei campioni chirurgici è opportuno formulare una diagnosi di istotipo applicando la classificazione WHO 2015

Adenocarcinoma:

- adenocarcinoma in situ (AIS; precedentemente BAC): nodulo singolo ≤ 3 cm con pattern di crescita lepidico, prevalentemente di tipo non mucinoso
- adenocarcinoma minimamente invasivo (MIA): nodulo singolo ≤ 3 cm con pattern di crescita lepidico, prevalentemente di tipo non mucinoso e con focus di invasione ≤ 5 mm

- adenocarcinoma invasivo: carcinoma con differenziazione ghiandolare e patterns di crescita acinare, papillare, micropapillare, lepidico o solido. Dare indicazione di tutti i patterns presenti in termini percentuali con incrementi del 5-10%
- arianti dell'adenocarcinoma invasivo: adenocarcinoma invasivo mucinoso, adenocarcinoma colloide, adenocarcinoma fetale e adenocarcinoma enterico

Carcinoma a cellule squamose: carcinoma con aspetti di cheratinizzazione e/o ponti intercellulari o un NSCC indifferenziato che esprime marcatori immunoistochimici di differenziazione squamosa

Carcinoma adenosquamoso: carcinoma che mostra sia una componente di carcinoma squamoso che di adenocarcinoma; ciascuna componente rappresenta almeno il 10% del tumore. Tale diagnosi è formulabile solo su campioni operatori

Carcinoma a grandi cellule: NSCC indifferenziato che non mostra le caratteristiche citologiche, architetturali e istochimiche di un carcinoma a piccole cellule, di un adenocarcinoma o di un carcinoma a cellule squamose. Tale diagnosi è formulabile solo su campioni operatori

Carcinoma sarcomatoide: termine che raggruppa il carcinoma pleomorfo, il carcinosarcoma e il blastoma polmonare

- carcinoma pleomorfo: NSCC scarsamente differenziato che contiene almeno il 10% di cellule fusate e/o giganti o un carcinoma composto esclusivamente di cellule fusate e giganti.
- carcinosarcoma: tumore maligno sia di elementi NSCC che di elementi sarcomatosi (es rabdomiosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma).
- blastoma polmonare: tumore bifasico composto da adenocarcinoma fetale tipicamente di basso grado e stroma mesenchimale primitivo.

Carcinoma a piccole cellule: tumore a prevalente localizzazione centrale con caratteristiche neuroendocrine ed epiteliali. La diagnosi può essere posta sulla base delle caratteristiche nucleari (cromatina finemente dispersa, nucleolo assente, mitosi frequenti con detriti apoptotici) accompagnata dall'analisi immunoistochimica con positività puntiforme (*dot-like*) per citocheratine, TTF-1 e markers neuroendocrini, con elevato indice citoproliferativo con Ki67/MIB-1 (>70%).

Inoltre è necessario analizzare e definire tutti i parametri di stadiazione come raccomandato dall'America Joint Committee on Cancer (AJCC) (dimensione e sede del tumore, estensione dell'invasione, adeguatezza dei margini chirurgici, presenza o assenza di metastasi linfonodali).

La stadiazione del carcinoma polmonare secondo il sistema TNM è mezzo universalmente accettato per stimare la prognosi e per definire il trattamento più adatto. Il sistema classificativo consente una descrizione dell'estensione anatomica della malattia neoplastica in un particolare momento dell'evoluzione della malattia, ricorrendo alla valutazione di tre parametri quali l'estensione del tumore primario (fattore T), del coinvolgimento linfonodale (fattore N) e delle metastasi a distanza (fattore M). Tale sistema classificativo è routinariamente applicato nella pratica clinica ed è stato aggiornato a partire dal 2017.

TNM VIII Edizione (Classificazione clinica)	
T – tumore primitivo	
T	Tumore primitivo
TX	Il tumore primitivo non può essere definito, oppure ne è provata l'esistenza per la presenza di cellule tumorali nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale, ma non è visualizzato con le tecniche per immagini o con la broncoscopia
T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato da polmone o da pleura viscerale, e alla broncoscopia non si rilevano segni di invasione più prossimale del bronco lobare (bronco principale non interessato da malattia)
T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo
T1a	Tumore non superiore a 1 cm nella dimensione maggiore
T1b	Tumore superiore a 1 cm ma non superiore a 2 cm nella dimensione maggiore
T1c	Tumore superiore a 2 cm ma non superiore a 3 cm nella dimensione maggiore
T2	Tumore superiore a 3 centimetri ma non superiore a 5 cm, o tumore con una qualunque delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • Interessamento del bronco principale indipendentemente dalla distanza dalla carena ma senza coinvolgimento della carena • Invasione della pleura viscerale • Associazione ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare, che coinvolge in parte o tutto il polmone
T2a	Tumore superiore a 3 cm ma non superiore a 4 cm nel diametro maggiore
T2b	Tumore superiore a 4 cm ma non superiore a 5 cm nel diametro maggiore
T3	Tumore superiore a 5 cm ma non superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) neoplastici separati nello stesso lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: parete toracica (inclusa la pleura parietale ed i tumori del solco superiore), nervo frenico, pericardio parietale
T4	Tumore superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) separato(i) in un lobo ipsilaterale ma differente rispetto al lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: diaframma, mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena
N – linfonodi loco-regionali	
NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi nei linfonodi peribronchiali e/o ilari ipsilaterali e intrapolmonari, incluso il coinvolgimento per estensione diretta
N2	Metastasi nei linfonodi mediastinici e/o sottocarenali ipsilaterali
N3	Metastasi nei linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, scaleni ipsi- o contro-laterali, sovraclaveari
M – metastasi a distanza	
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1a	Noduli tumorali in un lobo controlaterale rispetto al tumore primitivo; tumore con noduli pleurici o versamento neoplastico pleurico o pericardico
M1b	Singola metastasi extratoracica
M1c	Multiple metastasi extratoraciche in uno o più organi

Nei campioni cito/istologici ottenuti per studio molecolare in pazienti con diagnosi di NSCLC in progressione di malattia l'obiettivo primario è

- confermare l'istotipo facendo uso dello studio immunoistochimico solo nei casi di sospetta trasformazione in carcinoma a piccole cellule o istologia differente dal tumore primitivo
- conservare il materiale per l'analisi molecolare

Il materiale fissato in formalina e incluso in paraffina è adeguato per l'analisi molecolare tranne che per le biopsie ossee sottoposte a decalcificazione.

Immunoistochimica

L'analisi immunoistochimica deve essere eseguita per sottotipizzare i NSCC laddove la morfologia non sia sufficiente a classificare il tumore. Un minimo pannello composto da un marcatore di differenziazione adenocarcinoma (TTF-1) ed uno di differenziazione squamocellulare (p40 o p63) deve essere considerata come una prima opzione. In tal modo la quota di NSCC, NOS deve risultare inferiore al 10%.

Inoltre è necessaria per confermare la differenziazione neuroendocrina laddove ci siano aspetti morfologici suggestivi (cromatina granulare, molding nucleare e palizzata periferica). Un pannello di più marcatori (NCAM (CD56), cromogranina e sinaptofisina) è maggiormente utile, tuttavia la marcatura con un singolo anticorpo è sufficiente a porre diagnosi di lesione neuroendocrina se la colorazione è evidente in più del 10% delle cellule.

Lo studio immunoistochimico di NUT dovrebbe essere considerato in tutti i carcinomi poco differenziati che non mostrano una differenziazione ghiandolare o una specifica eziologia, in particolare in non-fumatori o in pazienti di giovane età con sospetto di carcinoma NUT.

Infine deve essere applicata nella diagnosi differenziale tra neoplasie primitive polmonari, mesotelioma pleurico e tumori metastatici. La distinzione tra adenocarcinoma polmonare e mesotelioma, variante epitelioide, può essere fatta tramite la correlazione di dati clinici, radiologici e di studio immunoistochimico. I marcatori maggiormente sensibili e specifici di mesotelioma sono WT-1, calretinina, CK5/6 e D2-40, solitamente negativi nell'adenocarcinoma. Viceversa marcatori di adenocarcinoma negativi nel mesotelioma sono pCEA, TTF-1 e napsina A. Altri marcatori considerati utili, ma non altrettanto sensibili e specifici, sono B72.3, BerEP4, MOC31 e CD15.

La diagnosi differenziale con neoplasie metastatiche è formulata a partire da un pannello immunoistochimico che utilizza marcatori di organo, la cui interpretazione deve essere in ogni caso condotta unitamente allo studio morfologico. Alcuni esempi sono: ER, PgR, GCDFP15, mamma globina per il carcinoma mammario, PAX8 e CD10 per il carcinoma renale, PSA per il carcinoma prostatico, CDX2, CK20 per i carcinomi intestinali, GATA-3 per il carcinoma uroteliale.

Analisi molecolari da effettuare in tutti i pazienti.

Popolazione	Marcatori molecolari	Metodiche di analisi
Tutti i pazienti con diagnosi di NSCLC avanzato, candidabili al trattamento con inibitori di EGFR	-status mutazionale di <i>EGFR</i> analizzato negli esoni 18-19-20-21	metodiche utilizzabili: spettrometria di massa [MALDI-TOF], Next Generation Sequencing [NGS], Real-time PCR, sequenziamento diretto (metodo Sanger), pirosequenziamento
Tutti i pazienti con diagnosi di NSCLC avanzato, candidabili al trattamento con inibitori di ALK/ROS	- riarrangiamento di ALK/ROS1	IHC, FISH
Tutti i pazienti con diagnosi di NSCLC avanzato, candidabili al trattamento con inibitori dei check-point immunitari	-espressione <i>PD-L1</i>	IHC

Analisi molecolari da effettuare solo su richiesta dell'oncologo in casi particolari/selezionati.

Popolazione	Marcatori molecolari	Metodiche di analisi
Tutti i pazienti con diagnosi di NSCLC avanzato "all wild-type" per le indagini molecolari eseguite secondo LEA	-status mutazionale di <i>KRAS</i> analizzato nei codoni 12 e 13 - status mutazionale di <i>HER2</i> analizzato nell'esone 20. - status mutazionale di <i>MET</i> analizzato nell'esone 14 e nei relativi siti di splicing - status mutazionale di <i>BRAF</i> analizzato nel codone 600 (esone 15)	metodiche utilizzabili: spettrometria di massa [MALDI-TOF], Next Generation Sequencing [NGS], Real-time PCR, sequenziamento diretto (metodo Sanger), pirosequenziamento
Tutti i pazienti con diagnosi di NSCLC avanzato mutati EGFR con resistenza acquisita al trattamento con TKi	-amplificazione <i>MET</i>	FISH
Tutti i pazienti con diagnosi di NSCLC avanzato "all wild-type" per le indagini molecolari eseguite secondo LEA	- riarrangiamento di <i>RET</i>	FISH

Indagini strumentali di routine previste:

1. **TC del torace:** con mezzo di contrasto, per la **definizione di T**, la **valutazione di N** loco-regionale e la valutazione dell'**M**, deve essere eseguita *sempre prima della broncoscopia*. In presenza di fondato

sospetto di neoplasia polmonare, è opportuno che, nella stessa seduta, venga eseguita anche la **TC dell'encefalo e dell'addome con mdc**. In caso di omissione per cause contingenti organizzative (ad esempio se la TC con il contrasto è stata eseguita esternamente e limitata al solo torace) o controindicazioni alla somministrazione del mezzo di contrasto la TC dell'addome e del cranio saranno eseguite come completamento previa valutazione immunoallergologica, in caso di diatesi allergica, o valutazione nefrologica se controindicazione al mdc è correlata a insufficienza renale.

- 2. La PET (Positron Emission Tomography – 18 FDG):** esame di medicina nucleare da eseguire sempre nei casi candidabili (in base alla TC) a terapie con finalità radicali e quindi prima della chirurgia nei pazienti operabili, prima della radioterapia o chemio-radioterapia nei pazienti non operabili. Non è raccomandabile l'esecuzione della PET in modo routinario negli altri casi di malattia neoplastica polmonare salvo situazioni particolari da valutare caso per caso. Se il paziente deve eseguire anche la TC con il mezzo di contrasto, può essere eseguita contestualmente una TC – PET con doppio contrasto (questo permette di ottimizzare i tempi della diagnosi e ridurre le radiazioni date al paziente). L'uso della PET può permettere di ottenere informazioni anche di tipo semi-quantitativo, standard uptake value (S.U.V), cioè l'entità dell'alterazione metabolica espressa dal tessuto neoplastico rispetto al tessuto sano. Questo dato risulta molto utile per quantizzare l'entità dell'alterazione tissutale pur mancando di una standardizzazione che ne consenta l'utilizzo come parametro discriminante per la diagnosi.

L'indicazione del S.U.V nel referto medico nucleare rimane alla discrezionalità del medico nucleare refertatore (LG AIMN 2017, EANM 2015) tuttavia rappresenta un utile parametro a disposizione del medico nucleare da utilizzare in base al quesito clinico e alle singole realtà locali.

Anche nel follow-up postchirurgico o postradioterapico l'utilizzo non deve essere routinario (anche per il rischio di falsi positivi legato alle alterazioni flogistiche, anche croniche, che residuano alla terapia radiante e chirurgica). La PET permette, sia pur con alcuni limiti intrinseci della metodica (falsi positivi in caso di presenza di lesioni flogistiche e falsi negativi in caso di lesioni neoplastiche con basso metabolismo, lesioni di piccole dimensioni, istotipo bronchiolo alveolare lepidico e simili e carcinoide: la sensibilità in questi ultimi è solo del 50%) di stadare sia il T polmonare, che l'N mediastinico sia metastasi a distanza (escluso l'encefalo). È necessario attenersi nella descrizione delle sedi di N alla *mappa delle 14 stazioni linfonodali e mediastiniche* adottata dall'AJCC. Di notevole utilità per una miglior definizione di N è la PET, la cui integrazione con una TC di ultima generazione permette di rilevare la presenza di N2 patologici ai limiti dei criteri dimensionali di normalità. Tuttavia, per la diagnosi di N2 dubbi, non è attualmente dimostrato che la PET-TC sia in grado di sostituire la mediastinoscopia. La PET-TC nel sospetto di metastasi ossee appare più accurata della scintigrafia ossea, in particolare nelle forme osteolitiche. Può essere ragionevole effettuare la scintigrafia ossea nei casi dove la PET-TC non risulta discriminante nella diagnosi fra lesione benigna o maligna (in particolare se si tratta di lesioni osteoaddensate).

- 3 ALTRI ESAMI PER LA DEFINIZIONE DI T** da pianificare in base a quelli già eseguiti a premessa del TNM, oltre alla TC del torace, in casi selezionati, sono indicate:
- Risonanza Magnetica Nucleare: solo in casi selezionati, limitatamente ai tumori dell'apice, se la TC non dirime tutti i dubbi circa l'estensione del T; in caso di versamento Pleurico: in prima istanza è necessario eseguire un esame citologico del liquido pleurico. Se negativo ed il paziente è operabile in base alla

stadiazione effettuata è necessario eseguire una videotoroscopia con lo scopo di escludere la presenza di metastasi pleuriche prima dell'eventuale trattamento chirurgico.

- Navigazione elettromagnetica: in casi selezionati di lesioni periferiche difficilmente biopsiabili si può utilizzare questa metodica.
- Scintigrafia ossea: utile nei casi di tumore polmonare dove non viene effettuata la PET per una completa valutazione scheletrica. Inoltre può avere un ruolo per una migliore definizione della lesione scheletrica quando le tecniche di imaging tradizionali sono dubbie.

4 ALTRI ESAMI PER LA DEFINIZIONE DI N:

- **EBUS**: in casi selezionati può essere utilizzata l'ecografia endobronchiale per eseguire l'agoaspirazione di adenopatie mediastiniche o ilari adiacenti ai bronchi. Per lesioni adiacenti all'esofago si può eseguire l'agoaspirato per via transesofagea.
- **Agoaspirazione in corso di broncoscopia** dei linfonodi sospetti alla TC, raggiungibili nelle seguenti sedi: paratracheali destri, della finestra aorto - polmonare, della carena tracheale, del bronco principale destro e sinistro, dei linfonodi ilari destri e sinistri.
- **Mediastinoscopia** e Videotoroscopia: solo in casi selezionati.

5 ESAMI DA ESEGUIRE PER LA DEFINIZIONE DI M:

- **TC dell'addome completo** con m.d.c. in caso di lesione unica epatica o surrenalica in tumore primitivo reseccabile è indicato l'approfondimento diagnostico cito-istologico **Nei pazienti con reazioni avverse gravi o gravissime al mdc iodato deve essere valutata l'opportunità di eseguire, in luogo della TC addome, indagine RM con mdc epatospecifico.**
- **TC dell'encefalo** con mezzo di contrasto
RM dell'encefalo con m.d.c. in base allo stadio

6.2 DEFINIZIONE CLINICO-STRUMENTALE DELLE POTENZIALI COMORBILITÀ

Ad integrazione dell'approfondimento diagnostico per i pazienti candidabili ai trattamenti previsti, chirurgico, chemio e/o radioterapico, sono necessarie le valutazioni cardiologica, funzionale respiratoria e internistica, al fine di poter garantire una decisione terapeutica adeguata e in sicurezza per le eventuali comorbidità presenti.

i. Valutazione cardiologica e internistica

Insufficienza coronarica e/o aritmia:

- valutazione cardiologica con determinazione della frazione di eiezione
- ECG da sforzo/Ecostress
- scintigrafia miocardica

- ECG dinamico, previa valutazione cardiologica e/o anestesiológica;

Cardiomiopatia dilatativa:

- valutazione di segni persistenti di scompenso congestizio e della compromissione della frazione di eiezione

Aterosclerosi cerebrale:

- esecuzione di ecodoppler dei tronchi sovra aortici e/o periferici

Cirrosi epatica:

- particolare attenzione alle alterazioni emocoagulative

Insufficienza renale cronica severa:

- necessità anche temporanea di ricorrere a dialisi

Diabete mellito:

- controllo metabolico ottimale

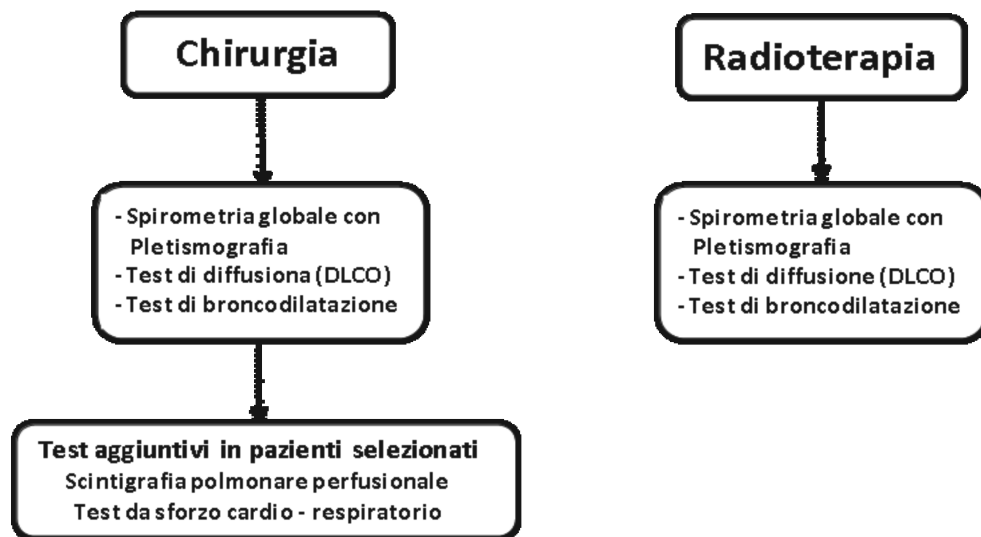
ii. Valutazione funzionalità respiratoria

Lo studio della funzionalità respiratoria nei pazienti affetti da neoplasia polmonare, salvo diversa indicazione per comorbidità o sintomatologia respiratoria, è particolarmente indicato in pazienti candidati alla terapia chirurgica e/o alla radioterapia.

Gli esami di funzionalità respiratoria di routine sono programmati presso il servizio di fisiopatologia respiratoria come parte integrante del percorso diagnostico PACC e comprendono:

- Spirometria globale con tecnica pletismografica
- test di broncodilatazione
- test della diffusione (DLCO)
- emogasanalisi

VALUTAZIONE FUNZIONALE RESPIRATORIA

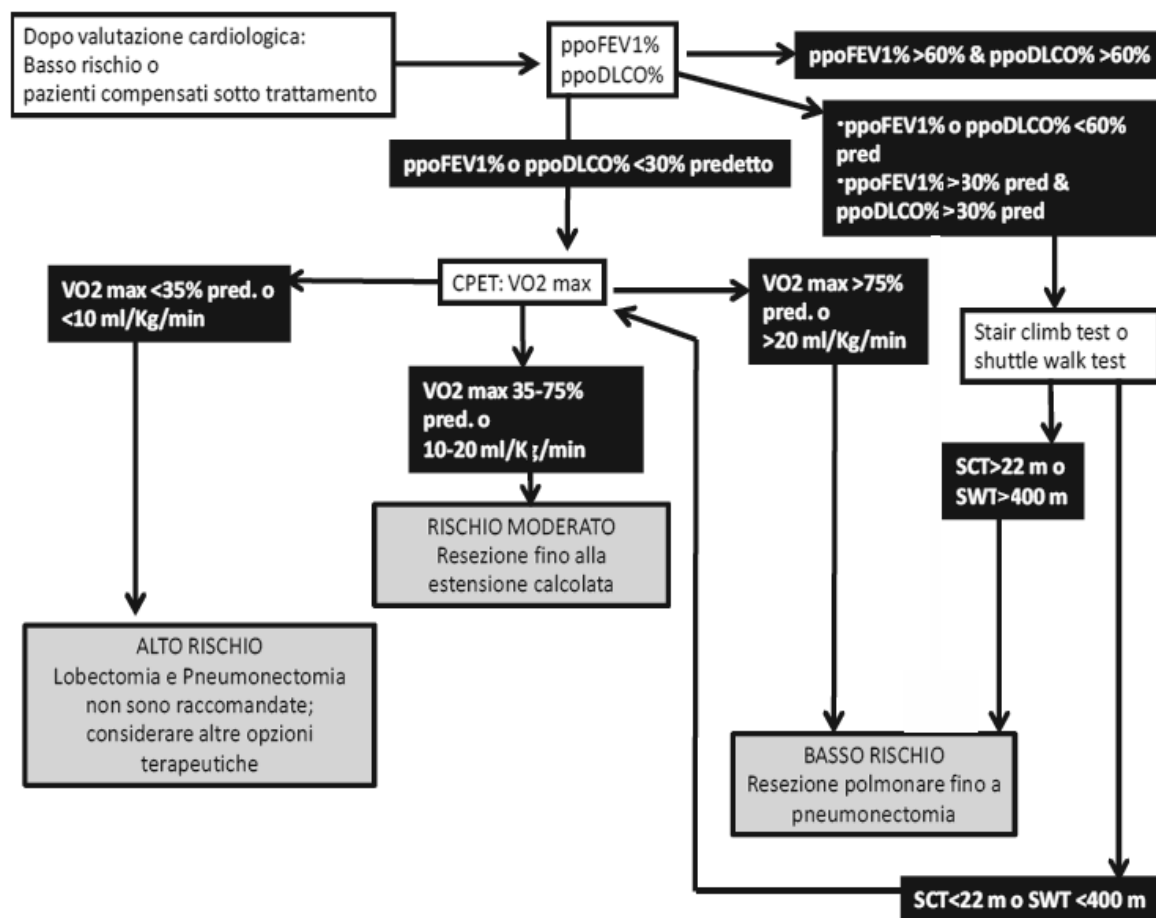


I criteri adottati di rischio operatorio sono quelli raccomandati da tutte le società scientifiche internazionali e in particolare devono garantire nella post chirurgia:

- Il post operatorio FEV1 e il post operatorio DLCO > del 40% del valore teorico o predetto (di seguito pred).
- MVV, FVC, EGA, FEF25-75 vengono utilizzati per la quantificazione del rischio perioperatorio; valori particolarmente alterati possono contribuire anch'essi a determinare un giudizio di non operabilità.

Per i pazienti candidabili alla radioterapia il parametro funzionale di riferimento è il FEV1 e DLCO

I trattamenti RT in pazienti con FEV 1 < 1000 cc e/o DLCO < 40% del valore teorico sono ritenuti a rischio relativo aumentato.



6.3 DISCUSSIONE COLLEGIALE

Al termine della fase diagnostico-stadiativa il caso viene discusso al GOM .

Il “Core Team” è costituito dagli specialisti delle seguenti discipline:

- Chirurgia Toracica
- Pneumologia
- Oncologia Medica
- Radiologia
- Anatomia Patologica
- Radioterapia

Per i Centri di Secondo livello:

- Pneumologia Interventistica
- Radiologia Interventistica
- Medicina Nucleare

Ai fini della validità medico legale dei verbali redatti le sedute devono comprendere le seguenti figure professionali: Pneumologo, Chirurgo toracico, Oncologo, Radioterapista e Radiologo.

Successivamente, lo pneumologo o qualunque altra figura professionale del GOM che ha in carico il paziente, provvede alla comunicazione della diagnosi, alla lettera al curante e all'appuntamento della prima visita del percorso terapeutico consigliato (entro una settimana dalla riunione GOM).

7 FASE TERAPEUTICA DEL PAZIENTE

Il programma terapeutico viene formulato tenendo conto non solo delle caratteristiche istologiche e dell'estensione della neoplasia, ma considerando anche le caratteristiche del paziente (età, condizioni generali, presenza di comorbidità).

La scelta della migliore terapia (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, terapie combinate, immunoterapia o terapia a bersaglio molecolare) è frutto di una discussione collegiale. Ogni decisione terapeutica viene infine illustrata e discussa con il paziente ed attuata soltanto dopo aver ottenuto il consenso informato dello stesso.

Il trattamento ottimale deve tenere in considerazione la problematica del fumo di tabacco per coloro che sono fumatori attivi. L'astinenza dal fumo contribuisce infatti a migliorare gli *outcomes* di malattia in tutti le fasi della sua gestione (decorso post-chirurgico, risposta alla chemioterapia, riduzione del rischio di recidiva o di nuovo tumore, sopravvivenza). Interventi di disassuefazione dal fumo di varia intensità, a seconda della tipologia del paziente e del suo livello di dipendenza da tabacco, devono essere sempre proposti e implementati.

7.1 NSCLC: STADIO I E II

Il paziente affetto da NSCLC in stadio I o II deve essere studiato da un punto di vista funzionale. Lo studio deve comprendere:

- sempre: spirometria, DLCO, EGA, ECG, ecocolordoppler cardiaco e valutazione del rischio anestesilogico;
- quando richiesto: test da sforzo, scintigrafia polmonare perfusoria/quantitativa e eventuale ventilatoria, eco TSA.

Se gli esami preoperatori funzionali mostrano che il paziente è candidabile a chirurgia, viene inserito in lista di attesa operatoria. La resezione chirurgica è la terapia di prima scelta nel trattamento di una neoplasia NSCLC in stadio I e II, nei pazienti funzionalmente idonei.

Per quanto riguarda il **trattamento chirurgico** delle neoplasie polmonari in stadio I e II è raccomandabile:

- Esecuzione di esame istologico estemporaneo nei casi senza diagnosi preoperatoria, se fattibile;
- Resezioni anatomiche: lobectomie (preferibili), segmentectomie (se il paziente non tollera funzionalmente l'exeresi di un lobo), wedgeresection con margini adeguati (se il paziente non tollera funzionalmente nemmeno una resezione segmentaria);
- Preferibilmente evitare pneumonectomia, preferendo interventi con ricostruzioni bronco-vascolari in centri di III livello;
- Approccio mini-invasivo, se possibile (video-assistito o robot-assistito - VATS-lobectomy o RATS-lobectomy).

- In caso di T3N0 è raccomandabile eseguire resezioni parietali: se l'interessamento della parete è limitato alla pleura parietale può essere sufficiente una dissezione extrapleurica della malattia, lasciando l'eventuale asportazione della parete solo se i margini di resezione risultano positivi ad un esame estemporaneo. La resezione en-bloc della parete è indicata se il tumore è strettamente adeso ad essa. Le coste interessate devono essere resecate con adeguato margine sano. La ricostruzione protesica della parete è indicata nei casi in cui vi possa essere un'alterazione nella dinamica respiratoria o per motivi estetici.

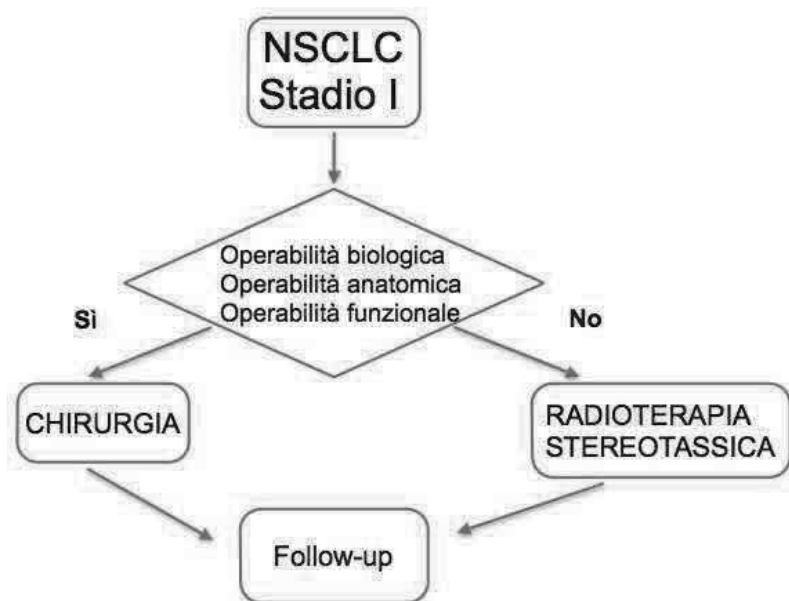
Si ricorda che nel NSCLC in stadio I e II la terapia chirurgica deve essere eseguita preferibilmente presso strutture con elevato volume di attività, da parte di personale specializzato con adeguata esperienza.

In caso di malattia in stadio I, se gli esami mostrano un'importante limitazione funzionale del paziente, non può essere presa in considerazione l'opzione chirurgica e il paziente viene indirizzato a **radioterapia stereotassica**: trattamento radicale con tecniche di precisione a dosi ablative (SBRT/SABR), cioè equivalenti ad una dose biologicamente efficace uguale o superiore a 100-105Gy.

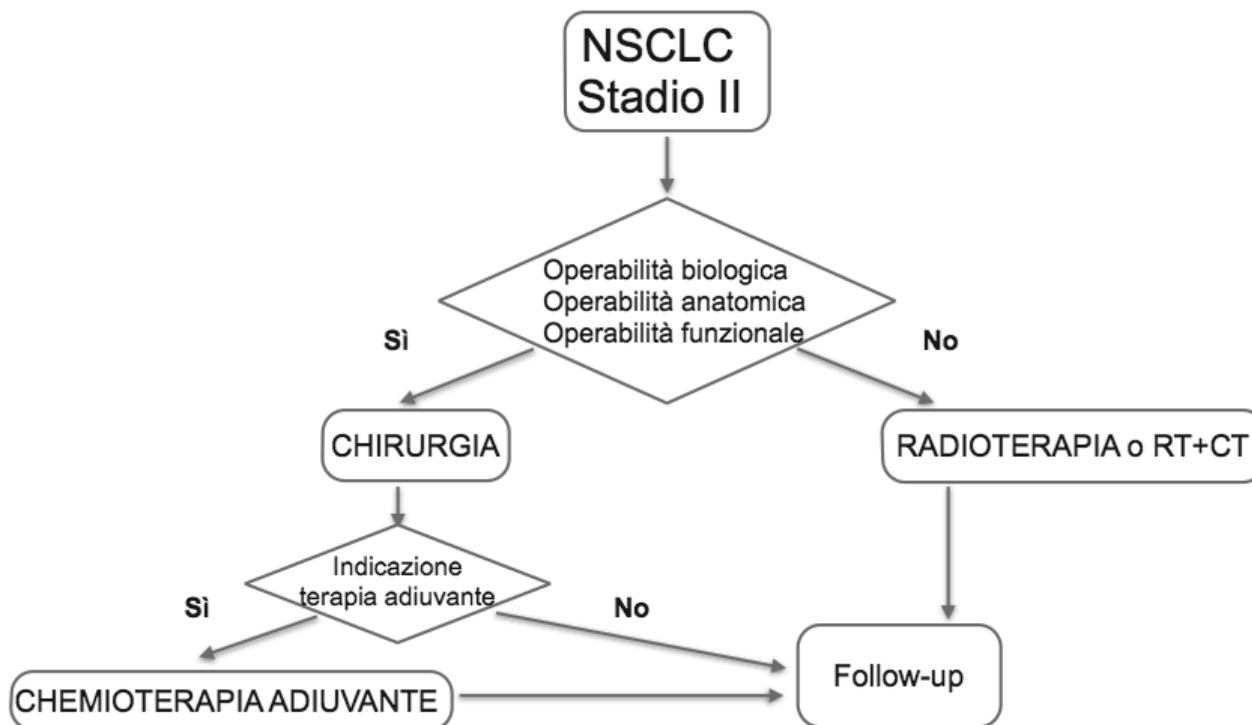
Nello stadio IIA (T2b N0) e Stadio IIB (T1-T2a-T2b N1 – T3 N0), se gli esami preoperatori mostrano un'importante limitazione funzionale del paziente e non può essere presa in considerazione l'opzione chirurgica, il paziente viene indirizzato ai colleghi radioterapista e oncologo. Il trattamento radioterapico esclusivo è indicato solo nel caso di cN0. In caso di cN1 il trattamento standard è rappresentato da chemio-radioterapia concomitante. Il trattamento chemioterapico e radioterapico sequenziale o radioterapico esclusivo deve essere considerato nei pazienti fragili non in grado di tollerare la terapia concomitante. Per quanto riguarda la radioterapia sono necessarie dosi di almeno 60 Gy sulla malattia macroscopica (in caso di trattamento radiante esclusivo dosi tra 60 e 66 Gy sono considerate appropriate). La radioterapia può essere associata a chemioterapia all'interno di un regime di trattamento sequenziale/concomitante.

Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio II radicalmente operato e ben selezionati (buon performance status, assenza di patologie concomitanti maggiori, buona e rapida ripresa post-operatoria), la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino (per 4 cicli) deve essere raccomandata come opzione terapeutica, integrata dal trattamento radioterapico in caso di margini positivi (R1-R2).

Flow chart stadio I:



Flow chart Stadio II:

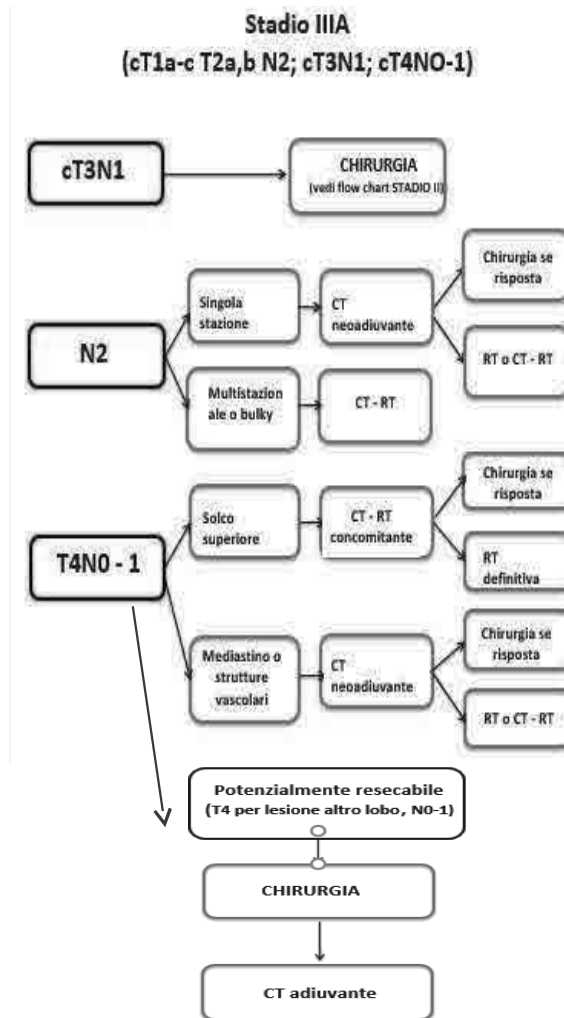


7.2 NSCLC: STADIO III

- La terapia del paziente con stadio di malattia localmente avanzato (IIIA-IIIB-IIIC) necessita di approccio multidisciplinare. Non dovrebbero essere presi in carico pazienti in questo stadio di malattia senza valutazione multidisciplinare che comprenda: pneumologo, chirurgo toracico, oncologo medico, oncologo radioterapista, radiologo, medico nucleare.
- Si rimanda al capitolo “Diagnostica” per l’inquadramento stadiativo basale, sottolineando:
 1. Necessità di accertamento cito/istologico prima della presa in carico del paziente
 2. Necessità di valutazione invasiva del mediastino in pazienti da candidare a chirurgia
 3. Necessità di valutazione funzionale nei pazienti da sottoporre a chirurgia e/o a radioterapia
- La definizione di stadio III fa riferimento alla 8^o classificazione TNM approvata da IASLC:

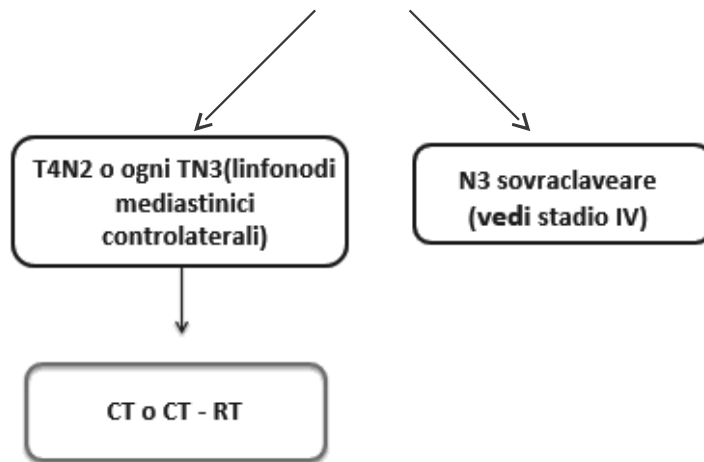
Stage IIIA	T1a-c, T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stage IIIB	T1a-c, T2a, b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Stage IIIC	T3, T4	N3	M0

- Stadio IIIA “incidentale”, ovvero N2 patologico: indicazione a CHT (vedi ¹) ed eventuale RT (vedi ²)
- cT3, cN1: se operabile, indicazione a chirurgia (vedi stadio II ^{3a})
- N2 singola stazione (accertato cito/istologicamente): CT neoadiuvante (vedi ⁴) seguito da Chirurgia (vedi ⁵) se in risposta, da RT (vedi ⁶) o RT-CT (vedi ⁶) se non in risposta. Proponibile RT-CHT ad intento neoadiuvante (vedi ⁷) secondo l’esperienza del centro.
- N2 multistazione o bulky: indicazione a RT-CT, salvo casi estremamente selezionati (vedi ⁵⁻⁶)
- cT4, N0-1 solco superiore o tumore di Pancoast: indicazione a RT-CT (vedi ⁶) seguita chirurgia se in risposta (vedi ^{3b})
- cT4, N0-1 escluso tumore di Pancoast: indicazione a CT neoadiuvante (vedi ³) seguito da Chirurgia (vedi ^{3b}) se in risposta, da RT (vedi ⁶) o RT-CT (vedi ⁷) se non in risposta. Proponibile RT-CT ad intento neoadiuvante (vedi ⁷) secondo l’esperienza del centro.



- Stadio IIIB-IIIC: indicazione a RT-CT (vedi ⁶) se tecnicamente fattibile RT concomitante o sequenziale a dosi radicali, altrimenti vedi stadio IV.

IIIB (T1a-c, T2 a,b N3; T3-4 N2) III C (T3-4 N3)



¹ La CT adiuvante ha dimostrato vantaggio nei pazienti con malattia N1-N2, con aumento di sopravvivenza assoluta del 4-5% a 5 anni. Gli schemi dovrebbero contenere cisplatino per un totale di 4 cicli in associazione a vinorelbina o gemcitabina.

² La RT postoperatoria può venire indicata in pazienti con N2 patologico e/o in casi di positività dei margini di resezione, di residuo macroscopico e/o in caso di invasione di pleura/parete toracica. Dovrebbero essere trattate le stazioni linfonodali positive all'esame istologico ed eventualmente le stazioni ilari omolaterali per una dose di 50-54Gy. In caso di infiltrazione pleurica/parete toracica il volume comprende il letto operatorio possibilmente identificato da clips metalliche, per una dose di 50-54Gy. La dose da erogare in caso di margine positivo dovrebbe essere di almeno 60 Gy.

^{3a} Chirurgia in cT3: I pazienti cT3, (gruppo di tumori costituito principalmente da masse che invadono la parete toracica, la pleura mediastinica, il pericardio rappresentano il gruppo in cui il ruolo della chirurgia è più chiaro. Per i casi con interessamento della parete limitato alla pleura parietale può essere sufficiente una dissezione extrapleurica della malattia, se i margini della resezione risultano negativi ad esame estemporaneo al congelatore: in tutti gli altri casi è indicata la resezione polmonare en-bloc della parete. I pazienti con coinvolgimento del bronco principale da parte del tumore primario entro 2 cm dalla carena possono essere sottoposti ad intervento di sleeve lobectomy, procedura che consente di preservare la funzionalità polmonare e diminuire la mortalità postoperatoria rispetto alla pneumectomia.

^{3b} Chirurgia in T4: T4 rappresenta un tumore localmente avanzato infiltrante strutture vascolari mediastiniche, la carena, il diaframma o la vertebra. Alcune categorie T4 hanno chiara indicazione chirurgica, tra

questi il T4 per dimensioni ed il T4 per nodulo in altro lobo dello stesso polmone; in questi pazienti se possibile è da preferire la lobectomia, associata a resezione sublobare nel caso di altro nodulo di lobo diverso. L'intervento chirurgico può essere preso in considerazione in prima istanza o dopo chemioterapia neoadiuvante in casi di neoplasie localmente avanzate con interessamento dell'atrio sinistro, del diaframma, della vena cava superiore o della carena tracheale (T4N0, T4N1). Nei pazienti con interessamento del corpo vertebrale l'intervento chirurgico deve essere preceduto da valutazione collegiale con chirurghi specialisti (Neurochirurghi o Ortopedici). Nei pazienti con tumore di Pancoast, specie nei casi con interessamento delle radici spinali di C8, dei vasi succlavi o delle vertebre (T4) l'intervento, quando indicato, deve essere preceduto da CT-RT concomitante.

⁴ La CT neoadiuvante, sebbene valutata in modo meno esteso della adiuvante, può essere presa in considerazione per ottenere un downstaging che renda la chirurgia meno invasiva. I trattamenti preoperatori sono raccomandati per un totale di tre-quattro cicli con un derivato del platino in associazione a un farmaco di terza generazione.

⁵ Chirurgia in N2 monostazione: *l'accertamento istologico su N2 è da valutare su ogni singolo paziente.* Nei pazienti con singolo linfonodo metastatico tecnicamente resecabile l'intervento chirurgico può essere effettuato anche d'emblée, anche se nei casi di malattia N2 cito/istologicamente accertata è preferibile far precedere l'intervento da chemioterapia neoadiuvante. L'intervento, preceduto da terapia neoadiuvante (CT/RT sequenziale o concomitante) è indicato anche nei soggetti con N2 multiplo tecnicamente resecabile. Un incremento significativo della sopravvivenza è stato dimostrato nei pazienti sottoposti a trattamento trimodale comprendente la chirurgia. In presenza di N2 avanzato, multistazione non resecabile, bulky o extracapsulare il paziente deve essere indirizzato a CT-RT e l'intervento chirurgico è possibile solo in casi selezionati.

⁶ La Radioterapia negli stadi localmente avanzati può trovare indicazione in associazione a CT ove possibile o sequenzialmente. Le tecniche consigliate comprendono IMRT, VMAT, tomotherapy, da preferire a 3DCRT. Le dosi consigliate sono di 60 Gy in frazionamento convenzionale in caso di associazione a CT. Regimi di radioterapia accelerata possono essere utilizzati in un approccio di trattamento sequenziale o radioterapico esclusivo. Nel caso in cui l'operabilità non venga raggiunta, se il team multidisciplinare ha scelto per una RT-CT neoadiuvante (dosi tra 45 e 50 Gy), è possibile completare la radioterapia con un boost sulle sedi di persistenza di malattia fino a dosi curative. La PET/CT aumenta in maniera significativa l'accuratezza dell'identificazione del Target, soprattutto in pazienti con atelettasia o quando il mezzo di contrasto CT è controindicato. Uno studio randomizzato ha dimostrato che la pianificazione con PET/CT potrebbe addirittura migliorare la sopravvivenza globale.

I movimenti del tumore e degli organi a rischio, dovuti agli atti respiratori, dovrebbero essere tenuti in considerazione durante il centraggio, utilizzando TC con tecnica di acquisizione lenta o 4D-TC. Durante il trattamento RT, se i movimenti sono eccessivi, si dovrebbero utilizzare sistemi di compressione per forzare una

respirazione superficiale, sistemi di verifica CBCT 4D, Active Breathing Control (ABC) o sistemi simili.

La IGRT tramite CBCT, o in alternativa due immagini portali di setup ortogonali, è raccomandata quando si usano tecniche 3D-CRT/IMRT con alto gradiente di dose vicino al Target e agli organi a rischio.

⁷ La malattia polmonare localmente avanzata viene definita non resecabile quando un team multidisciplinare giudica che non è possibile ottenere una resezione completa (R0) anche dopo terapia di induzione. Il trattamento radio-chemioterapico concomitante è considerato il trattamento di scelta in pazienti *fit* in quanto permette di ottenere una più alta percentuale di sopravvivenza a 5 anni anche se gravato da tossicità non trascurabili (essenzialmente esofagite 7-21%, polmonite radioindotta 2,5-7%). Nei pazienti anziani e *non-fit* per comorbidità clinicamente rilevanti, l'approccio chemio-radioterapico sequenziale è una alternativa valida ed efficace.

Non esiste un chiaro beneficio di un ciclo di chemioterapia di induzione prima dell'approccio radio-chemioterapico concomitante, in attesa della pianificazione della radioterapia. Analogamente una chemioterapia di consolidamento dopo trattamento concomitante non ha dimostrato miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS).

In assenza di controindicazioni, la chemioterapia da associare alla radioterapia deve contenere un derivato del platino. Dovrebbero essere somministrati almeno 2-4 cicli di chemioterapia in concomitanza con la radioterapia. Si raccomanda di utilizzare schemi di chemioterapia previsti dalle linee guida nazionali ed internazionali.

Criteri di selezione di trattamenti concomitanti vs sequenziali. L'associazione radio-chemioterapica concomitante è da preferire a quella sequenziale nei pazienti con età inferiore a 75 anni, ECOG PS ≤ 2, perdita di peso < 5% nei 3 mesi precedenti, adeguata funzionalità epatica, renale, emopoietica, respiratoria e assenza di comorbidità importanti.

Ruolo di immunoterapia in stadio III. Un recente studio di fase III (studio PACIFIC - Antonia SJ, et al. N Engl J Med, 2017) ha confrontato il trattamento con durvalumab (anticorpo anti-PD-L1) verso placebo in pazienti non in progressione dopo 2 o più cicli di chemio-radioterapia definitiva iniziando entro 42 giorni dal termine del trattamento concomitante. La strategia si è dimostrata efficace indipendentemente dalla istologia e dallo stato di PD-L1 ed ha apportato benefici statisticamente significativi in termini sia di PFS (23.2 verso 14.6 mesi, HR 0.52) sia di mantenimento della risposta senza sostanziale aumento della tossicità. Nel momento in cui questo PDTA viene redatto, in attesa di approvazione da parte degli enti regolatori, il durvalumab può essere prescritto all'interno di un EAP (Expanded Access Program) che permette anche il trattamento di pazienti che hanno ricevuto un trattamento di induzione chemio-radioterapico secondo strategia sequenziale.

Si raccomanda per tutti i pazienti con NSCLC in stadio III di:

- valutare la possibilità di arruolamento in eventuali studi clinici disponibili

7.3 NSCLC: STADIO IV

Per i pazienti con NSCLC in stadio IV, è fondamentale avere informazioni complete sull'estensione di malattia per poter effettuare le scelte di trattamento specifico.

In particolare, è necessario distinguere 3 condizioni differenti in base al risultato degli esami di stadiazione sulla base della presenza di lesioni metastatiche, condizioni già identificate dal sistema stadiativo TNM in vigore (scheda 1):

- pazienti con malattia in stadio IV per M1a per presenza di versamento pleurico o pericardico citologicamente positivo (si ricorda in questa evenienza la necessità di conferma citologica dell'interessamento pleurico o pericardico per non sovrastadiare situazioni con versamento su base reattiva/infiammatoria)
- pazienti con malattia in stadio IV per M1a per presenza di metastasi polmonari bilaterali o in stadio M1b per presenza di metastasi unica in un organo diverso dal polmone
- pazienti con malattia in stadio IV per M1c per presenza di più di una metastasi in un unico organo diverso dal polmone oppure di più organi interessati dalle metastasi

Nella prima e nella terza situazione, i pazienti sono candidati a trattamento medico oncologico.

Nella prima situazione è necessaria una valutazione per eventuale trattamento locale del versamento pleurico o pericardico.

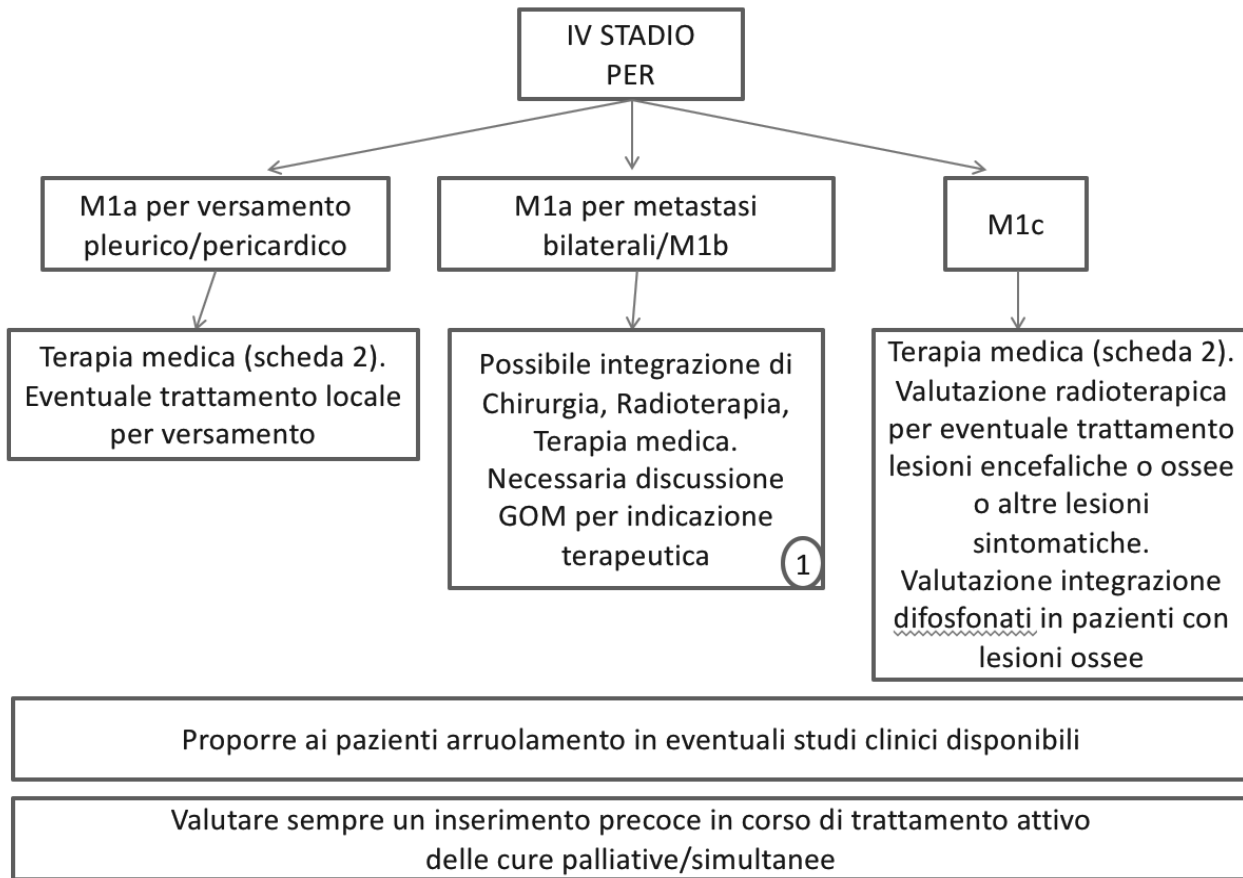
Nella terza situazione clinica, è necessario effettuare una valutazione radioterapica per eventuale trattamento di lesioni encefaliche o ossee o altre lesioni sintomatiche e una valutazione per eventuale integrazione di difosfonati/denosumab in pazienti con lesioni ossee.

Nella seconda situazione, quella di pazienti con malattia oligometastatica a livello polmonare o in altra sede, è possibile prendere in considerazione per il trattamento delle lesioni sia la chirurgia che la radioterapia che la terapia medica; è essenziale in questi casi una valutazione multidisciplinare del singolo paziente per concordare la scelta dei trattamenti da utilizzare e della sequenza degli stessi in base alle caratteristiche della malattia e del paziente.

Si raccomanda per tutti i pazienti con NSCLC in stadio IV di:

- valutare la possibilità di arruolamento in eventuali studi clinici disponibili
- valutare sempre un inserimento precoce delle cure palliative/simultanee in corso di trattamento attivo
- incentivare le misure di interruzione dell'abitudine al fumo e l'eventuale presa in carico dei pazienti da parte di centri antifumo

PDTA REGIONE TOSCANA NSCLC IV STADIO – scheda 1



In caso di indicazione a trattamento medico, per i pazienti con NSCLC in stadio IV è necessario avere informazioni sulla diagnosi istologica, se possibile con indicazione di istotipo, e sulla caratterizzazione molecolare, in termini di espressione PD-L1 in tutti gli istotipi e di valutazione mutazioni EGFR, traslocazione ALK e ROS-1 nelle forme non squamose e nei pazienti non fumatori indipendentemente dall'istologia.

La scelta del trattamento medico ottimale infatti dipende dalla presenza di eventuali eventi molecolari specifici come indicato nello schema 2 che riporta le indicazioni sui trattamenti di prima linea e di linee successive.

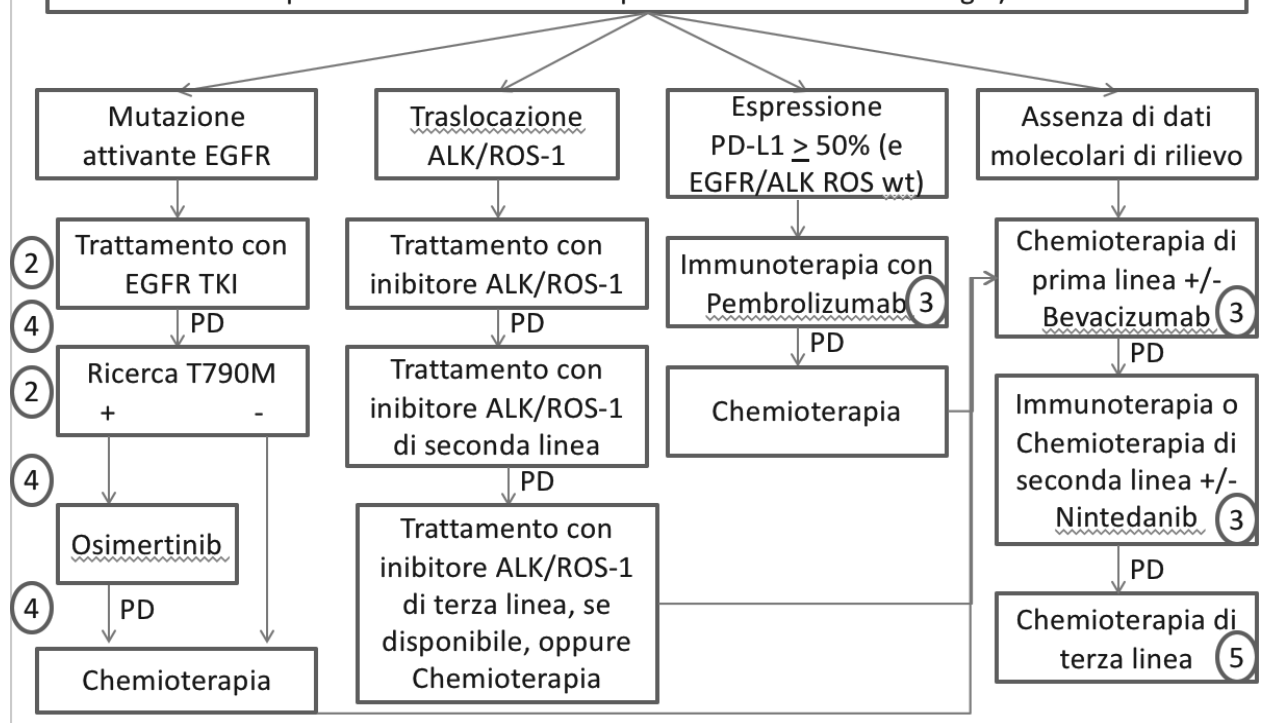
Si sottolinea ovviamente che la scelta dello specifico farmaco da utilizzare deve tenere conto anche delle indicazioni di utilizzo approvate e di possibili controindicazioni all'uso dei singoli farmaci, oltre che delle caratteristiche cliniche, comorbidità e preferenze del singolo paziente.

Pazienti affetti da NSCLC avanzato o metastatico, con mutazione attivante di EGFR o riarrangiamento del gene, possono essere candidati a immunoterapia come da indicazioni terapeutiche approvate per i singoli farmaci da AIFA.

Da considerare infine che per pazienti in condizioni generali scadute (ECOG PS 3 o 4), il miglior trattamento è rappresentato dalla terapia di supporto esclusiva (ad eccezione di situazioni di malattia con mutazione attivante di EGFR o traslocazione di ALK o ROS1 in cui si possa intraprendere il trattamento con inibitore specifico dopo condivisione della scelta con il paziente).

PDТА REGIONE TOSCANA NSCLC IV STADIO – scheda 2

Prima di inizio trattamento medico, necessario avere diagnosi istologica, se possibile con indicazione istotipo, e caratterizzazione molecolare (espressione PD-L1 in tutti gli istotipi; valutazione mutazioni EGFR, traslocazione ALK e ROS-1 nelle forme non squamose e nei pazienti non fumatori indipendentemente dall'istologia)



Note riportate negli schemi 1 e 2 (le note inserite a sinistra dei rettangoli si riferiscono a tutta la riga, quelle all'interno dei rettangoli al singolo rettangolo)

- 1) La scelta dei trattamenti da utilizzare e della sequenza degli stessi deve essere valutata caso per caso in base alle caratteristiche della malattia e del paziente
- 2) La scelta del tipo di trattamento medico da utilizzare deve tenere conto anche delle indicazioni di utilizzo approvate e di possibili controindicazioni all'uso dei singoli farmaci, oltre che delle caratteristiche e comorbidità del singolo paziente
- 3) Per pazienti in condizioni generali scadute (ECOG PS 3 o 4), il miglior trattamento è rappresentato dalla terapia di supporto esclusiva
- 4) In caso di oligo-progressione, possibile la prosecuzione del trattamento medico, in particolare se con farmaco biologico, associato ad un trattamento loco-regionale
- 5) L'utilizzo di chemioterapia in terza linea è proponibile in pazienti in buone condizioni generali, motivati, che hanno risposto e hanno avuto buona tolleranza ai trattamenti precedenti

8 PERCORSO PSICOLOGICO

8.1 La Diagnosi di tumore al Polmone

Il momento della diagnosi di malattia oncologica è un evento traumatico, e le successive fasi di terapia sono fonte di distress che attivano nel paziente profonde reazioni emotive.

Lo psicologo, è integrato nel gruppo multidisciplinare del GOM fin dalla fase diagnostica.

La **richiesta di intervento** psicologico può essere espressa:

- Direttamente dalla persona interessata (paziente/caregiver);
- Dal personale del Gruppo Multidisciplinare del GOM qualora emergano segni/sintomi indicativi di un potenziale disagio psicologico.

8.1.1 L'intervento psicologico

L'intervento psicologico clinico in oncologia ha come principali destinatari il malato e la sua rete sociale prossima, costituita in primo luogo dai familiari.

Lo psicologo contribuisce, dunque, alla realizzazione di un modello di cura che comprenda maggiore attenzione alle esigenze personali e alla sofferenza emotiva del paziente, rendendolo più partecipe nel proprio percorso terapeutico. Il lavoro col paziente ed i suoi familiari, oltre al sostegno, favorisce la comprensione delle esigenze terapeutiche (e organizzative), ed ha l'obiettivo di migliorare l'aderenza alle cure e mantenere, per quanto possibile, un'accettabile qualità della vita.

8.1.2 Le fasi di attivazione dello Psicologo

Il ruolo dello psicologo all'interno del percorso di cura di una malattia oncologica mira ad una presa in carico globale del paziente neoplastico. Le varie fasi in cui può venire attivato l'intervento sono:

- Dopo la comunicazione della diagnosi,
- Prima o dopo dei trattamenti chemioterapici e/o radioterapici,
- In caso di recidiva di malattia
- Nella gestione del malato terminale e dei suoi familiari.

8.1.3 Gli Obiettivi dell'intervento psicologico

Il ruolo svolto dallo psicologo durante l'iter diagnostico e terapeutico, comprende:

- La valutazione dell'impatto psicoemotivo della diagnosi e/o delle terapie
- La rilevazione di eventuale sintomatologia
- La rilevazione di risorse emotive disponibili e di modalità di coping adottate
- La valutazione del supporto familiare e sociale e della qualità del contesto relazione
- Screening routinario del distress,
- Miglioramento della qualità della vita delle pazienti/caregiver,
- Migliorare la qualità percepita del servizio,
- Interazione e integrazione tra gli attori coinvolti (servizi ospedalieri e territoriali, associazioni di volontariato),
- Implementazione dell'aderenza al trattamento.

9 FOLLOW-UP

Il monitoraggio dei pazienti al termine dell'iter terapeutico (follow-up) rappresenta una fase di fondamentale importanza in ambito oncologico per il rischio di recidive e mortalità correlate alla patologia. Tale fase risulta indispensabile al fine di conoscere i risultati a breve e a lungo termine dei trattamenti.

Terminato l'iter terapeutico, il follow-up verrà eseguito nelle seguenti modalità:

9.1 FOLLOW-UP DEL PAZIENTE TRATTATO CON CHIRURGIA ESCLUSIVA

Dopo la dimissione, il paziente trattato chirurgicamente eseguirà un primo controllo a distanza di circa 15 giorni, presso l'ambulatorio divisionale di chirurgia toracica con un controllo radiologico del torace in 2 proiezioni. Durante tale visita, il chirurgo prenderà visione delle eventuali problematiche di propria pertinenza e provvederà a programmare ulteriori controlli sino alla risoluzione delle stesse; successivamente il paziente verrà valutato in sede GOM al fine di decidere la necessità di eventuali terapie adiuvanti. Se il paziente non dovrà eseguire ulteriori trattamenti, proseguirà follow-up presso la pneumologia o la chirurgia toracica, dove devono essere previsti slot dedicati sia per le visite (gestione concomitante delle comorbidità) che per le indagini radiologiche (rx torace o TC). Secondo le linee guida internazionali si individuano i seguenti punti:

- Frequenza: per 2 anni ogni 6 mesi. Poi ogni 12 mesi
- Nessuna indicazione per: PET/TC e/o Marcatori
- Broncoscopia: esame da riservare in casi selezionati
- Durata del follow up: nessun dato scientifico oltre i 5 aa, in caso di decisione a proseguire: indicazione a tc bassa dose e senza mdc.

9.2 FOLLOW-UP DEL PAZIENTE NON TRATTATO CON CHIRURGIA ESCLUSIVA

Per i pazienti con la necessità di terapie adiuvanti oltre al trattamento chirurgico, così come per tutti coloro che hanno eseguito un trattamento chemioterapico e/o radioterapico esclusivi o combinati, il follow-up verrà programmato dallo specialista oncologo e/o radioterapista presso le stesse strutture dedicate ai trattamenti.

La figura dello pneumologo rimane importante nella gestione delle tossicità polmonari da trattamenti integrati.

10 LE TERAPIE ANCILLARI

10.1 LA TERMOABLAZIONE

L'introduzione della termoablazione percutanea per il trattamento dei tumori polmonari risale all'anno 2000 con radiofrequenza (RF) e al 2002 con tecnica a microonde (MW).

Secondo le raccomandazioni della European Society of Medical Oncology (ESMO) la terapia ablativa deve essere presa in considerazione quando esistano controindicazioni alla radioterapia stereotassica. Tra i potenziali vantaggi delle terapie ablative nel trattamento di NSCLC: possibilità di ripetizione della procedura in caso di recidiva di malattia dopo trattamento nella stessa sede, nello stesso lobo o in altro lobo.

E' una possibile opzione terapeutica nei casi di secondo NSCLC dopo terapia chirurgica in pazienti con deficit funzionale di grado severo.

E' eseguita abitualmente in regime di ricovero ordinario breve.

10.2 TERAPIE ENDOLUMINALI

Il 30% dei tumori polmonari causa ostruzione della trachea e/o dei grossi bronchi, con dispnea, emottisi, e infezioni secondarie. Lo scopo delle terapie endoscopiche è il ripristino della pervietà tracheobronchiale al fine di migliorare la ventilazione, ridurre la dispnea e/o drenare le secrezioni poststenotiche.

Resezione meccanica laser assistita:

- nelle neoplasie vegetanti o vegetanti-infiltranti, a sede centrale.

In questo tipo di terapia, che prevede anche dilatazioni meccaniche con tubi di calibro progressivamente maggiore, il laser ha il ruolo complementare con funzione di sicurezza, per il controllo delle emorragie nella resezione (che viene effettuata soprattutto col becco del broncoscopio rigido e con le pinze), mentre ha un ruolo determinante nel trattamento della parete, finalizzato al prolungamento della palliazione. In caso di esteso coinvolgimento dello scheletro cartilagineo, con pareti "instabili" si può considerare in tempi successivi:

Posizionamento di endoprotesi, per mantenere la pervietà tracheobronchiale:

- Nelle stenosi da compressione estrinseca sulla trachea e i bronchi principali (ove il trattamento laser è controindicato), La protesizzazione è provvedimento di elezione, se la riduzione del lume è superiore al 50%.

Anche l'associazione del trattamento endoscopico laser-protetico con la radioterapia transcutanea è particolarmente utile ai fini del prolungamento della palliazione. La preventiva disostruzione endoscopica consente al paziente di affrontare la radioterapia in migliori condizioni e con meno complicazioni. Il trattamento endoscopico laser-protetico ottiene risultati soddisfacenti in oltre il 90% delle neoplasie centrali, soprattutto nelle forme vegetanti. Nei tumori infiltranti e vegetanti, il risultato del trattamento endoscopico è in relazione al prevalere dell'una o dell'altra componente, nonché dall'eventuale coinvolgimento dello scheletro cartilagineo bronchiale. La resezione endoscopica, infine, può consentire una migliore valutazione preoperatoria, recuperando alla chirurgia, previa ristadiatione, alcuni pazienti precedentemente ritenuti inoperabili, o consentendo interventi più limitati (es. sleeve lobectomy).

10.3 PLEURODESI

La pleurodesi, cioè la fusione dei foglietti pleurici allo scopo di obliterare lo spazio pleurico, è indicata in presenza di versamento pleurico recidivante massivo o comunque sintomatico.

La metodica più utilizzata per ottenerla è il cosiddetto "talcaggio" che può essere effettuato con due modalità:

- 1) In video toracosopia mediante la nebulizzazione di talco (poudrage) all'interno del cavo pleurico
- 2) Iniettando attraverso il tubo di drenaggio il talco in soluzione (slurry) è eseguita in regime di ricovero ordinario presso la SOD di chirurgia toracica.

La metodica è ben tollerata (ad eccezione di sporadici rialzi febbrili transitori) e consente spesso di ottenere risultati duraturi, rispetto alla spettanza di vita del paziente, che può essere più agevolmente avviato, grazie al rapido miglioramento del PS ad un programma di chemioterapia.

11 MONITORAGGIO IMPLEMENTAZIONE PDTA

	FASE/EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1. Tempo di attesa intervento chirurgico a partire dal completamento dell'idoneità funzionale (visita anestesiologicala)	Trattamento chirurgico	Linee guida regionali	30 giorni	Qualità del percorso
2. Numero di resezioni maggiori /anno	Trattamento chirurgico	Linee guida AIOM 2014	80 casi	Volumi minimi a garanzia dell'outcome
3. % di pazienti riferiti al meeting multidisciplinare	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Letteratura	70% dei pz	Appropriatezza della diagnosi e cura
4. % di mortalità entro 30 giorni dall'intervento	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	<4%	Qualità del primo intervento
5. Durata media degenza dopo primo intervento	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	7 giorni	Qualità del primo intervento
6. Tempo tra la prima visita pneumologica e la prima visita oncologica	Trattamento medico	Parere degli esperti	40 giorni	Misura il tempo tra il primo punto d'accesso e la visita oncologica
7. Intervallo temporale tra refertazione istologica e refertazione molecolare nei tumori analizzati con tecniche molecolari	Programmazione iter diagnostico terapeutico	AIOM/SIAPEC	<15 giorni	Accesso alle cure
8. % di pazienti che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	Trattamento palliativo	Letteratura documento regionale	<20%	Appropriatezza delle cure a fine vita
9. Tempo tra l'intervento chirurgico e la diagnosi anatomopatologica		Parere degli esperti	<30 giorni	Accesso alle cure

12 STRUMENTI DI REGISTRAZIONE

Cartella clinica informatizzata e/o tutti gli applicativi coinvolti nei vari percorsi.